

IFW

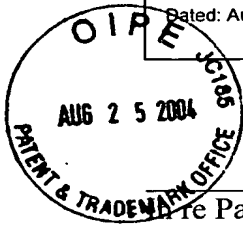
I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service with sufficient postage as First Class Mail, in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, on the date shown below.

Dated: August 23, 2004

Signature:

*Richard H. Anderson*  
(Richard H. Anderson)

Docket No.: 30572/39753A  
(PATENT)



**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

Re Patent Application of:  
Hanshermann Franke et al.

Application No.: 10/723,314

Confirmation No.:

Filed: November 26, 2003

Art Unit: 1615

For: PHARMACEUTICAL COMPOSITION,  
CONTAINING OXCARBAZEPINE WITH  
SUSTAINED RELEASE OF AN ACTIVE-  
INGREDIENT

Examiner: Not Yet Assigned

**CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign applications filed in the following foreign country on the date indicated:

| Country | Application No. | Date            |
|---------|-----------------|-----------------|
| Germany | 102 50 566.7    | 30 October 2002 |
| Germany | 102 24 177.5    | 31 May 2002     |
| Germany | 102 24 170.8    | 31 May 2002     |

In support of this claim, a certified copy of each original foreign application, and a certified translation of each, are filed herewith.

Applicant believes no fee is due with this submission. However, if a fee is due, please charge our Deposit Account No. 13-2855, under Order No. 30572/39753A from which the undersigned is authorized to draw.

Dated: August 23, 2004

Respectfully submitted,

By Richard H. Anderson

Richard H. Anderson

Registration No.: 26,526

MARSHALL, GERSTEIN & BORUN LLP

233 S. Wacker Drive, Suite 6300

Sears Tower

Chicago, Illinois 60606-6357

(312) 474-6300

Attorney for Applicant

## VERIFICATION OF TRANSLATION

I, Barbara Astell, M.A., M.I.T.I.

of c/o Priory Translations Ltd, Graphic House,  
11 Magdalen Street, Colchester, Essex CO1 2JT

declare as follows:

1. That I am well acquainted with both the English and German languages,  
and
2. That the attached document is a true and correct translation made by me  
to the best of my knowledge and belief of:

**German patent application no. 102 24 170.8**

4/8/04  
.....  
(Date)

*Barbara Astell*  
.....  
(Signature of Translator)

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 24 170.8  
Anmeldetag: 31. Mai 2002  
Anmelder/Inhaber: Desitin Arzneimittel GmbH, 22335 Hamburg/DE  
Bezeichnung: Pharmazeutische Zusammensetzung mit verzögerter  
Wirkstofffreisetzung  
IPC: A 61 K 9/22

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Juli 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Lotzang

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214

22335 Hamburg

May 2002  
P60224/umg

Pharmaceutical composition with  
sustained release of an active ingredient

The invention relates to a pharmaceutical composition with sustained release of an active ingredient, which is present in particular in the form of a multiple unit dosage form, and a process for its preparation.

In the development of pharmaceutical compositions with sustained release of the active ingredient, so-called multiple unit dosage forms (MUDs) are to be preferred over single unit dosage forms (SUDs) because of various advantages. The multiple unit dosage forms represent orally administered compositions which are either already present in the form of a plurality of functional active-ingredient compartments or decompose after intake into such functional active-ingredient compartments. They thus make possible an optimum therapy from biopharmaceutical aspects. For example, the release of the active ingredient from them is largely independent of the stomach fill level of the patient and a very uniform release of the active ingredient is achieved even with different patients. Finally the phenomenon of so-called "dose dumping" is avoided (cf. J.

Butler et al., Pharm. Technol. 1998, pages 122 to 138). By "dose dumping" is meant the uncontrolled, rapid release of all or a large part of the active-ingredient dose from a dosage form which is actually intended to release the active ingredient in a sustained and controlled manner.

The active-ingredient compartments of a multiple unit dosage form ideally measure 2 mm at most in every direction in space. Only compartments of this order of magnitude achieve the desired optimum in-vivo release pattern with only a very small influence being exerted by the type and quantity of food eaten.

Multiple unit dosage forms can be e.g. granulated material and minitabets with particle sizes of in particular 2 mm at most in every direction in space or also tablets which decompose after intake to particles containing active ingredient and measuring in particular 2 mm at most in every direction in space.

Multiple unit dosage forms releasing the active ingredient in a sustained manner are usually prepared by pelleting, mini- or microtableting or moist granulation. The active ingredient is present in a sustained-release matrix or the active-ingredient compartments are provided with a sustained-release film. However, solvents, such as organic solvents and water, are necessary for all these process steps. However, organic solvents are ecologically and toxicologically unacceptable. The use of water can also mean that the finished dosage form does not have the desired stability, for which reason costly and uneconomical drying steps are necessary as a rule. Also, the use of

water can already lead to stability problems during preparation.

A known process for the preparation of granulated material without solvents is forced compression, also called compaction, and subsequent crushing of the compressed solids. The aim of this variant, also called dry granulation, is as a rule to improve the flowability or increase the relative density of the powdery materials used. The active ingredient can be compressed, between two rollers, alone or together with excipients, to produce a strand, also called a ribbon. This strand is then further crushed into a granulated material which has a clearly improved flowability compared with the powder mixture used.

Briquetting represents a further possibility for the dry preparation of granulated materials. During this process, the active ingredient is tabletted alone or together with excipients into large briquettes which are then further crushed to the desired size.

The aim of all these dry granulation processes is to compact the substances used in order to improve their flow properties or also improve their pressability, e.g. during a subsequent tableting.

In WO 00/08092, the preparation of polyacrylic acid granulated material by compression between two rollers is described. The granulated material prepared is then mixed with theophylline as active ingredient and further tableting excipients and pressed into tablets with sustained release of the active ingredient.

Furthermore microtablets with a high theophylline content in a polymer matrix were prepared by H. Rey et al. in Drug Development and Industrial Pharmacy 26, 21-26 (2000). The microtablets displayed a sustained release of the active ingredient and were prepared from granulated material in a tablet press. It was also established that the compression pressure used during the tableting had no influence whatsoever on the release behaviour of the active ingredient.

Paul J. Scheskey et al. describe in Pharm. Technol. Eur. 11/11, 18-35 (1999) the compaction of mixtures of theophylline with hydroxypropyl methylcellulose using rollers. During the compaction the roller temperature was kept at 22°C with the help of a circulating coolant. The authors tested the influence of various parameters of the compaction process and found that the compaction pressure used had a negligible influence on the release behaviour of active ingredient from corresponding tablets.

A similar result was achieved by Paul J. Scheskey et al. in Pharmaceutical Technology 18, 132-150 (1994) when examining sustained-release tablets with niacinamide as active ingredient and methylcellulose or hydroxypropyl methylcellulose. The granulated material used to prepare the tablets was prepared by compaction using rollers at different pressures. In the event, although a better flow behaviour was able to be achieved, no relationship between roller pressure used and rate of release of the active ingredient was recognizable.



Furthermore, the process parameters during the dry granulation of theophylline formulations with sustained release of an active ingredient were examined by P. Scheskey et al. in *Pharmaceutical Technology* 24, 30-52 (2000) with the aim of transferring these from laboratory scale to industrial scale. Compaction forces per linear length unit of the roller width of 2.8, 3.1 and 3.4 t/inch were used, which in SI units corresponds to 10.8 kN/cm, 12.0 kN/cm and 13.2 kN/cm respectively.

Overall the above publications show that the force exerted by the rollers during the compaction process has a negligible influence, or none whatsoever, on the release profile of sustained-release dosage forms. In every case, the compaction was used to influence physical solids parameters, but not to achieve a controlled release.

At most, it was found in the case of roller compaction of a mixture of low-substituted hydroxypropyl methylcellulose and acetaminophen that, when the compaction pressure was increased, the rate of release of acetaminophen actually increased (cf. Y. Kawashima et al. in *Chem. Pharm. Bull.* 41, 1827-1831 (1993)).

There is thus a need for a pharmaceutical composition with sustained release of an active ingredient and a process for its preparation in which a granulation takes place without the help of organic solvents or water and which allows the preparation of compositions, in particular in the form of multiple unit dosage forms with excellent sustained-release effect despite just small quantities of sustained-release polymer.

This object is achieved by the process according to one of claims 1 to 15 and the pharmaceutical compositions according to claims 16 to 19.

Surprisingly, it was shown that by selecting a specific compaction force and setting a specific temperature in the rollers used for compacting, pharmaceutical compositions in the very form of multiple unit dosage forms can be obtained which have a sustained release of an active ingredient.

The process according to the invention for the preparation of a pharmaceutical composition with sustained release of an active ingredient is characterized in that

- (a) a mixture is prepared which contains active ingredient and a polymer effecting sustained release of an active ingredient,
- (b) the mixture is compressed by guiding it between two rollers which have a temperature of more than 40°C and which exert a force in the range from more than 15 and up to 40 kN/cm roller width on the mixture,
- (c) the compressed mixture is crushed to the desired particle size and
- (d) optionally the compressed and crushed mixture is further processed.

In step (a) a mixture of active ingredient and polymer is prepared, the polymer effecting a sustained release of an active ingredient. As active ingredients there can be considered a whole range of substances, and in particular the active ingredient is selected from one of the following groups:

- alpha- or beta-adrenergics,
- alpha- or beta-adrenolytics,
- analgesics,
- antiarthritics,
- anticephalalgics,
- anticholinergics,
- anticonvulsives,
- antidepressants,
- antiparkinsonians,
- antipsychotics,
- antirheumatics,
- anxiolytics,
- dopamine receptor agonists,
- neuroleptics,
- neuroprotectives,
- non-steroid antirheumatics,
- nootropics,
- sedatives and hypnotics.

Preferred representatives of the above groups of active ingredients are:

For anticonvulsives in particular

10-hydroxycarbamazepine

3-methyl-5-phenylhydantoin  
4-amino-3-hydroxybutyric acid  
5-methyl-5-(3-phenanthryl)hydantoin  
acetazolamide  
acetyl pheneturide  
albutoin  
aloxidone  
aminogluthethimide  
aminopentamide  
atrolactamide  
beclamide  
benzodiazepine  
bromine and bromides  
buramate  
carbamazepine  
clobazam  
clomethiazole  
clonazepam  
decimemide  
Dilantin  
dimethadione  
diphenylan  
diphenylhydantoin  
divalproex sodium  
doxenitoin  
eterobarb  
ethadione  
ethoin  
ethosuximide  
famotidine  
felbamate  
fluoresone

fosphenytoin  
gabapentin,  
hakoseride  
L-5-hydroxytryptophan and salts derived therefrom and  
complex compounds and mixtures of these,  
lamotrigine  
magnesium sulphate  
mephenytoin  
mephobarbital  
metharbital  
methetoin  
methsuximide  
narcobarbital  
nimetazepam  
nitrazepam  
oxcarbazepine  
paramethadione  
phenacemide  
phenetharbital  
pheneturide  
phenobarbital  
phensuximide  
phenylmethylbarbituric acid  
phenytoin  
phenytoin sodium  
phethenylate sodium  
pregabalin  
primidone  
progabide  
reboxetine  
remacemide  
rufinamide

suclofenide  
sulthiame  
talampanel  
tetrantoin  
tiagabine  
topiramate  
trimethadione  
valproate sodium  
valproic acid  
valpromide  
vigabatrin  
zonisamide

For antiparkinsonians in particular:

amantadine  
benserazide  
bietanautine  
biperiden  
budipine  
cabergoline  
carbidopa  
deprenyl  
dexetimide  
diethazine  
droxidopa  
entacapone  
ethopropazine  
ethylbenzhydramine  
lazabemide  
levodopa  
memantine

mofegiline  
piroheptine  
pramipexole  
pridinol  
prodipine  
ropinirole  
selegiline  
talipexole  
terguride  
tiapride  
tigloidine  
tolcapone  
trihexyphenidyl hydrochloride

For antipsychotics, neuroleptics and antidepressants in particular:

acetophenazine  
alizapride  
amantadine  
amisulpride  
aripiprazole  
befloxatone  
benperidol  
benserazide  
benzquinamide  
bietanautine  
biperiden  
bromocriptine  
bromperidol  
budipine  
buramate

butaperazine  
butyrophenone  
cabergoline  
carbidopa  
carbipromin  
carphenazine  
carpipramine  
chlorproethazine  
chlorpromazine  
chlorprothixene  
clocapramine  
clomacran  
clopenthixole  
clospirazine  
clothiapine  
clozapine  
cyamemazine  
dexetimide  
diethazine  
dixyrazine  
droperidol  
entacapone  
ethopropazine  
ethylbenzhydramine  
fluanisone  
flupentixole  
fluphenazine  
fluspirilene  
haloperidol  
iloperidones  
imiclopazine  
lazabemide



levodopa  
lisuride  
melperone  
memantine  
mepazine  
mesoridazine  
methoxypromazine  
metofenazate  
mofegiline  
molindone  
moperone  
mosapramine  
nemonapride  
olanzapine  
opipramol  
oxaflumazine  
penfluridol  
perazine  
pergolide  
pericyazine  
perimethazine  
perphenazine  
phenothiazine  
pimozide  
pipamperone  
piperacetazine  
piroheptine  
pramipexole  
pridinol  
prochlorperazine  
prodipine  
promazine

prothipendyl  
quetiapine  
remoxipride  
retigabine  
risperidone  
ropinirole  
rotigentin  
selegiline  
sertindole  
spiperone  
sulforidazine  
sulpride  
sultopride  
talipexole  
terguride  
tetrabenazine  
thiopropazate  
thiopropazine  
thioridazine  
thiothixene  
thioxanthene  
timiperone  
tolcapone  
trifluoperazine  
trifluperidol  
triflupromazine  
trihexyphenidyl hydrochloride  
ziprasidone  
zotepine

For dopamine receptor agonists in particular:

bromocriptine  
fenoldopam  
lisuride  
naxagolide  
pergolide

For neuroprotectives in particular:

$\beta$ -alanine derivatives  
dizocilpine  
xaliprodol

Combinations of active ingredients can also be used. It is particularly preferred that the active ingredient is an anticonvulsive, an antidepressant, an antiparkinsonian, an antipsychotic, an anxiolytic or a dopamine receptor agonist.

Oxcarbazepine, valproic acid or its salts, sulthiame, carbamazepine, lamotrigine or leviterazetam is quite particularly preferred.

Polymers customarily used for the sustained release of an active ingredient in pharmaceutical compositions come into consideration as polymers. Primarily there can be named here polymers or copolymers of acrylic acid or acrylic acid derivatives or of methacrylic acid and methacrylic acid derivatives, cellulose polymers, waxes or fats. Further suitable substances are polyvinylpyrrolidone (PVP), PVP derivatives, polyethylene glycol (PEG), PEG derivatives, starch, starch derivatives, polyvinylchloride,

polyethylene, polyvinyl acetate, polyvinyl alcohol, celluloses such as ethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), HPMC derivatives, hydroxypropyl cellulose, cellulose acetate, ethylene vinyl acetate copolymer or polyvinyl acetate crotonic acid copolymer.

An acrylic acid or methacrylic acid polymer, an acrylic acid or methacrylic acid copolymer or a salt thereof is particularly preferably used as polymers. Mixtures of different substances can also be used as polymers.

Furthermore, excipients from the groups colorants, flow regulators, lubricants, dry binders, disintegrants and stabilizers can also be added to the active ingredient and the polymer.

Customary mixers or mills are used to prepare the mixture.

It is preferred that the mixture contains 5 to 90 and in particular 70 to 85 wt.-% active ingredient. The quantity of polymer in the mixture is preferably 2 to 50 and in particular 5 to 30 wt.-% polymer.

The mixture is then compressed in step (b). The process is in particular that the mixture is transported by suitable conveying means, such as e.g. a conveyor worm, to the two rollers turning in opposite directions and passed through these two rollers. The rollers have a temperature greater than 40°C and for this purpose they are usually provided with a thermostating apparatus. It is preferred that the temperature of the rollers does not exceed 100°C. The

temperature of the rollers is particularly preferably in the range from 70 to 90°C.

It is also important that the rollers exert a force on the mixture which is in the range from 15 and up to 40 kN/cm roller width. This force is set as a rule by measuring the deformation at the engine frame using wire resistance strain gauges or by measuring pressures in the hydraulics area and also calibrating the measuring apparatus using force-measurement heads which are mounted between the rollers. The force is then controlled via SPC. In this connection, roller width means the length of the direct connection line between the roller edges. With this definition used according to the invention, there are no problems in determining the roller width, as can occur e.g. in the case of rollers with uneven surfaces.

It was shown that the rollers particularly preferably exert a force on the mixture in the range from 18 to 23 kN/cm roller width.

Customary roller compacters which make it possible to adjust the force exerted on the mixture to be compacted in the range according to the invention and to heat the rollers to the required temperatures are suitable for the process according to the invention. Suitable are for example 3-W-Polygran machines from Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Switzerland.

As a result of the compression of the mixture by the two rollers, the mixture usually assumes the form of a strand which is also called a ribbon.

In step (c), the compressed mixture is crushed to the desired particle size, particle sizes of 50 to 1000  $\mu\text{m}$  in every direction in space being preferred. The crushing to the desired particle size is carried out with customary means, such as screening, milling or breaking.

The compressed and crushed mixture present after this step already represents a multiple unit dosage form, i.e. a granulated material which consists of functional active-ingredient compartments.

In step (d), the compressed and crushed mixture is then optionally further processed. The mixture is usually firstly classified for this purpose, which can be carried out e.g. with the help of a vibrating screen.

The classified compacted material can then be packaged e.g. in capsules or minipacks, i.e. small pouches (sachets).

It is likewise possible that the classified compacted material is pressed directly into tablets together with customary excipients.

It is likewise also possible that the classified compacted material is subjected to a moist granulation and the granulated material obtained is then pressed into tablets.

The tablets obtained have the advantageous properties that upon contact with aqueous media they decompose into particles measuring  $< 2 \text{ mm}$  in every direction in space and

thus represent a multiple unit dosage form, just like the classified compacted material.

According to the invention, multiple unit dosage forms which (a) contain more than 25 wt.-% of particles containing active ingredient and measuring  $< 2$  mm in every direction in space or (b) decompose in the presence of aqueous media at the rate of more than 25 wt.-% to form particles containing active ingredient and measuring  $< 2$  mm in every direction in space.

The advantage of such small particles is that they can pass through the pylorus unhindered, unlike monolithic dosage forms such as conventional tablets.

When preparing tablets according to the invention, customary additives such as lubricants, flow regulators, disintegrants, colorants, plasticizers, anti-adherent agents or binders can also be added to the compacted material. Particularly preferred here are microcrystalline cellulose, magnesium stearate, Aerosil R 972, sodiumcarboxymethyl starch and triethyl citrate.

During the granulation of the compressed and crushed mixture, aqueous granulated material can also form as the active ingredient is protected by the pretreatment with the polymer. Finally, the finished pharmaceutical composition can also still be provided with a rapidly decomposing film.

An examination of the compressed and crushed mixture reveals particles in which the polymer develops a coherent matrix which leads to the sustained release of the active

ingredient. SEM photos accordingly show particles with a homogeneous structure, and particles of the starting material are no longer recognizable. It is assumed that, as a result of the high compression of the mixture which took place in step (b) and the brief increase in temperature introduced via the rollers, a flowing of the polymer around the active-ingredient particles results without the polymer assuming a liquid aggregate state.

At any rate it can be established that even without the use of organic solvents and water, with the process according to the invention pharmaceutical compositions are obtained from which the active ingredient is released in a sustained manner, although according to the state of the art the compaction that has set in serves merely to improve the flow or increase the density in the compacted material.

It was shown that the compositions obtained according to the invention released the active ingredient over a period of up to 8 hours. However, a composition with rapid release obtained in conventional manner examined under the same conditions already delivered the active ingredient within an hour.

Finally therefore the invention also relates to a pharmaceutical composition which can be obtained by the process according to the invention.

The composition according to the invention is preferably present in the form of capsules, pouches, tablets or minitables.



Particularly preferred is a pharmaceutical composition which contains (i) more than 25 wt.-% particles containing active ingredient and measuring < 2 mm in every direction in space or (ii) which upon contact with aqueous media decomposes into more than 25.-% particles containing active ingredient and measuring < 2 mm in every direction in space.

A mixture of different compacted materials of the same active ingredient can also be used in order to arrive in this way at a composition according to the invention which has a specific release profile for the active ingredient.

The invention will be explained below in more detail using examples.

### Examples

#### Example 1 (sustained-release compacted material)

##### Formulation:

|   |       |
|---|-------|
| Oxacarbazepine                                  | 30 kg |
| Ammonium methacrylate copolymer (Eudragit RSPO) | 9 kg  |

The oxcarbazepine is mixed with the ammonium methacrylate copolymer in a high-shear mixer (Diosna P 100) for 5 mins. The mixture was then compressed using a compactor, namely 3-W-Polygran, Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Switzerland (roller width 10 cm and roller speed 7 rpm) with a force of more than 15 and up to 40 kN/cm roller width after the rollers were heated to 80°C, thermostat-controlled. The resultant ribbon was crushed by means of forced screening (1-mm screen tray), and the compacted material obtained was classified using a vibrating screen (Engelmann screen channel with 0.25 screen tray). The classified compacted material was then packed into hard gelatin capsules of sizes 3, 2, 1 and 0 on a capsule-packing machine. Dosage units of 150 to 300 mg of active ingredient per individual dose resulted.

The classified compacted material was also packed into small pouches, also called minipacks or sachets, on a bagging machine. Dosage units of 50 to 2400 mg per individual dose thereby resulted.

#### Example 2 (sustained-release granulated material)

Formulation:

|  |        |
|--|--------|
| Oxcarbazepine  | 30 kg  |
| Ammonium methacrylate copolymer (Eudragit RSPO)<br>(1 <sup>st</sup> part)      | 9 kg   |
| 30-% ammonium methacrylate copolymer dispersion<br>in water (Eudragit RS 30 D) | 2.5 kg |
| Ammonium methacrylate copolymer (Eudragit RSPO)<br>(2 <sup>nd</sup> part)      | 2.5 kg |
| Talcum   | 0.9 kg |
| Triethyl citrate   | 0.2 kg |

The oxcarbazepin was firstly mixed with the first part of the ammonium methacrylate copolymer in a high-shear mixer for 5 mins. The mixture was then compacted on a compactor at 20 kN/cm roller width after the rollers were heated to 80°C. The resulting ribbon was then crushed using forced screening and the resultant compacted material was classified using a vibrating screen. The classified compacted material was then mixed in a fluidized-bed granulator (Glatt WSG 60) with the second part of the ammonium methacrylate copolymer and granulated with the help of the aqueous ammonium methacrylate copolymer dispersion accompanied by the addition of triethyl citrate and talcum.

The granulated material obtained was packed into hard-gelatin capsules of sizes 3, 2, 1 and 0 on a capsule-packing machine. Dosage units of 150 to 300 mg active ingredient per individual dose thereby resulted.

The classified compacted material was furthermore packaged in pouches on a bagging machine and dosages of 500 to 2400 mg per individual dose thereby resulted.

Example 3 (sustained-release tablet from compacted material)

Formulation:

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| Oxcarbazepine                   | 30 kg   |
| Ammonium methacrylate copolymer | 9 kg    |
| Sodiumcarboxymethyl starch      | 0.2 kg  |
| Magnesium stearate              | 0.5 kg  |
| Microcrystalline cellulose      | 10.3 kg |

The oxcarbazepine was mixed with the ammonium methacrylate copolymer in a high-shear mixer for 5 mins. The mixture obtained was then compacted on a roller compacter at 20 kN/cm after the rollers were heated to 80°C. The resultant ribbon was crushed using forced screening and the compacted material obtained was classified using a vibrating screen. The compacted material was then mixed with the sodiumcarboxymethyl starch, the magnesium stearate and the microcrystalline cellulose and pressed into tablets, dosage units between 150 and 600 mg resulting.

Example 4 (sustained-release tablets from granulated material)

Formulation:

|               |       |
|---------------|-------|
| Oxcarbazepine | 30 kg |
|---------------|-------|

|   |                        |        |
|---|------------------------|--------|
| Ammonium methacrylate copolymer                 | (1 <sup>st</sup> part) | 9 kg   |
| 30-% ammonium methacrylate copolymer dispersion |                        | 2.5 kg |
| Ammonium methacrylate copolymer                 | (2 <sup>nd</sup> part) | 2.5 kg |
| Talcum  |                        | 0.9 kg |
| Triethyl citrate                                |                        | 0.2 kg |
| Sodiumcarboxymethyl starch                      |                        | 0.2 kg |
| Magnesium stearate                              |                        | 0.5 kg |
| Microcrystalline cellulose                      |                        | 5.8 kg |

The oxcarbazepine was mixed with the first part of the ammonium methacrylate copolymer in a high-shear mixer for 5 mins. The mixture was then compacted on a roller compactor at 20 kN/cm roller width after the rollers were heated to 80°C. The resultant ribbon was crushed using forced screening and the resultant compacted material was classified using a vibrating screen. The classified compacted material was then mixed in a fluidized-bed granulator with the second part of the ammonium methacrylate copolymer and granulated with the aqueous polymer dispersion with the addition of triethyl citrate and talcum.

The granulated material was then mixed with sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate and microcrystalline cellulose and pressed into tablets, dosage units between 150 and 600 mg resulting.

Claims

1. Process for the preparation of a pharmaceutical composition with sustained release of an active ingredient in which
  - (a) a mixture is prepared which contains active ingredient and a polymer effecting sustained release of an active ingredient,
  - (b) the mixture is compressed by guiding it between two rollers which have a temperature of more than 40°C and which exert a force in the range from more than 15 and up to 40 kN/cm roller width on the mixture,
  - (c) the compressed mixture is crushed to the desired particle size and
  - (d) the compressed and crushed mixture is optionally further processed.
2. Process according to claim 1, in which the rollers have a temperature of up to 100°C.
3. Process according to claim 1 or 2, in which the rollers have a temperature in the range from 70 to 90°C.
4. Process according to one of claims 1 to 3, in which the rollers exert a force in the range from 18 to 23 kN/cm roller width on the mixture.

5. Process according to one of claims 1 to 4, in which the mixture contains 5 to 90 wt.-% active ingredient.
6. Process according to one of claims 1 to 5, in which the mixture contains 2 to 50 wt.-% polymer.
7. Process according to one of claims 1 to 6, in which the active ingredient is selected from one of the following groups

alpha- or beta-adrenergics,  
alpha- or beta-adrenolytics,  
analgesics,  
antiarthritics,  
anticephalalgics,  
anticholinergics,  
anticonvulsives,  
antidepressants,  
antiparkinsonians,  
antipsychotics,  
antirheumatics,  
anxiolytics,  
dopamine receptor agonists,  
neuroleptics,  
neuroprotectives,  
non-steroid antirheumatics,  
nootropics,  
sedatives and hypnotics.

8. Process according to claim 7, in which the active ingredient is an anticonvulsive, an antidepressant, an

antiparkinsonian, an antipsychotic, an anxiolytic or a dopamine receptor agonist.

9. Process according to claim 8, in which the active ingredient is oxcarbazepine, valproic acid or a salt thereof, sulthiame, carbamazepine, lamotrigine or leviterazetam.
10. Process according to one of claims 1 to 9, in which the polymer is an acrylic acid polymer or acrylic acid copolymer or a salt thereof.
11. Process according to one of claims 1 to 10, in which the mixture in step (a) also contains at least one substance from group colorant, flow regulators, lubricants, dry binders, disintegrants and stabilizers.
12. Process according to one of claims 1 to 11, in which the mixture in step (c) is crushed to a particle size of 50 to 1000  $\mu\text{m}$ .
13. Process according to one of claims 1 to 12, in which in step (d) the mixture is classified.
14. Process according to one of claims 1 to 13, in which in step (d) the mixture is packaged in capsules or pouches.



15. Process according to one of claims 1 to 14, in which in step (d) the mixture, optionally after prior granulation, is processed to tablets.
16. Pharmaceutical composition which can be obtained by a process according to one of claims 1 to 15.
17. Pharmaceutical composition according to claim 16, which is present in the form of capsules, pouches, tablets or minitables.
18. Pharmaceutical composition according to claim 16 or 17, which contains (i) more than 25 wt.-% particles containing active ingredient and measuring < 2 mm in every direction in space or (ii) which upon contact with aqueous media decomposes into more than 25.-% particles containing active ingredient and measuring < 2 mm in every direction in space.

Abstract

A pharmaceutical composition with sustained release of an active ingredient is described, which can be obtained by a special compaction process in which organic solvents and water are not required and which is preferably present in the form of individual active-ingredient compartments or decomposes into such compartments upon contact with aqueous media.

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214

22335 Hamburg

Mai 2002  
P 60224/umg

Pharmazeutische Zusammensetzung mit  
verzögerter Wirkstofffreisetzung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, die insbesondere in Form von einer multiple unit dosage form vorliegt, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bei der Entwicklung von pharmazeutischen Zusammensetzungen mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs sind sogenannte multiple unit dosage forms (MUD) gegenüber single unit dosage forms (SUD) aufgrund verschiedener Vorteile zu bevorzugen. Die multiple unit dosage forms stellen oral verabreichte Zusammensetzungen dar, die entweder bereits in Form von einer Vielzahl von funktionellen Wirkstoffkompartimenten vorliegen oder nach Einnahme in derartige funktionelle Wirkstoffkompartimente zerfallen. Sie ermöglichen somit unter biopharmazeutischen Aspekten eine optimale Therapie. Beispielsweise ist die Freisetzung des Wirkstoffes aus ihnen weitgehend unabhängig von dem Magenfüllungszustand des Patienten und auch bei verschiedenen Patienten wird eine sehr gleichmäßige Wirkstofffreisetzung erzielt. Schließlich wird das Phänomen des sogenannten "dose dumping" vermieden (vgl. J. Butler et al., Pharm. Technol. 1998, Seiten 122 bis 138). Unter "dose dumping" wird das unkontrollierte, schnelle Freisetzen der gesamten oder eines großen Teils der Wirkstoffdosis aus einer

Arzneiform verstanden, die den Wirkstoff eigentlich verzögert und kontrolliert freisetzen soll.

Die Wirkstoffkompartimente einer multiple unit dosage form haben idealerweise in jeder Raumrichtung eine Größe von maximal 2 mm. Nur Kompartimente dieser Größenordnung erzielen den gewünschten optimalen in-vivo Freisetzungsverlauf mit einer nur sehr geringen Beeinflussung durch die Art und Menge der aufgenommenen Nahrung.

Multiple unit dosage forms können z.B. Granulate und Minitabletten mit Teilchengrößen von insbesondere maximal 2 mm in jeder Raumrichtung oder auch Tabletten sein, die nach Einnahme zu Wirkstoff-haltigen Teilchen mit einer Größe von insbesondere maximal 2 mm in jeder Raumrichtung zerfallen.

Den Wirkstoff verzögert freisetzende multiple unit dosage forms werden üblicherweise durch Pelletierung, Mini- oder Mikrotablettierung oder Feuchtgranulation hergestellt. Dabei liegt der Wirkstoff in einer retardierenden Matrix vor oder die Wirkstoffkompartimente sind mit einem retardierenden Film versehen. Für alle diese Verfahrensschritte sind jedoch Lösungsmittel, wie organische Lösungsmittel und Wasser erforderlich. Organische Lösungsmittel sind allerdings ökologisch und toxikologisch bedenklich. Weiter kann die Verwendung von Wasser dazu führen, dass die fertige Arzneiform nicht die gewünschte Stabilität besitzt, weshalb in der Regel aufwendige und unökonomische Trocknungsschritte erforderlich sind. Auch bereits bei der Herstellung kann der Einsatz von Wasser zu Stabilitätsproblemen führen.

Ein bekanntes Verfahren zur Herstellung von Granulaten ohne Lösungsmittel ist die zwanghafte Komprimierung, auch als Kompaktierung bezeichnet, und anschließende Zerkleinerung der verdichteten Feststoffe. Ziel dieser auch als trockene Granulation bezeichneten Variante ist in der Regel die Verbesserung der Fließfähigkeit oder Erhöhung der relativen Dichte der eingesetz-

ten pulverförmigen Materialien. Dabei kann der Wirkstoff alleine oder zusammen mit Hilfsstoffen zwischen zwei Walzen zu einem Strang, auch als Schülpe bezeichnet, verdichtet werden. Dieser Strang wird dann anschließend wieder zu einem Granulat zerkleinert, welches gegenüber der eingesetzten Pulvermischung eine deutlich verbesserte Fließfähigkeit aufweist.

Eine weitere Möglichkeit zur trockenen Herstellung von Granulaten stellt die Brikettierung dar. Bei ihr wird der Wirkstoff allein oder zusammen mit Hilfsstoffen zu großen Briketts tablettiert, die dann anschließend wieder auf die gewünschte Größe zerkleinert werden.

Ziel all dieser trockenen Granulierungsverfahren ist die Kompaktierung der eingesetzten Substanzen zur Verbesserung von deren Fließeigenschaften oder auch zur Verbesserung von deren Verpressbarkeit, z.B. bei einer anschließenden Tablettierung.

In der WO 00/08092 wird die Herstellung eines Polyacrylsäure-Granulates durch Verdichtung zwischen zwei Walzen beschrieben. Das hergestellte Granulat wird dann mit Theophyllin als Wirkstoff und weiteren Tablettierhilfsstoffen gemischt und zu Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung verpresst.

Weiter wurden von H. Rey et al. in Drug Development and Industrial Pharmacy 26, 21-26 (2000) Mikrotabletten mit hohem Gehalt an Theophyllin in einer Polymer-Matrix hergestellt. Die Mikrotabletten zeigten eine verzögerte Wirkstofffreisetzung und wurden in einer Tablettenpresse aus Granulat hergestellt. Es wurde weiter festgestellt, dass der bei der Tablettierung eingesetzte Komprimierungsdruck keinerlei Einfluss auf das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffes hatte.

Paul J. Scheskey et al. beschreiben in Pharm. Technol. Eur. 11/11, 18-35 (1999) die Kompaktierung von Mischungen von Theophyllin mit Hydroxypropylmethylcellulose unter Verwendung von Walzen. Bei der Kompaktierung wurde die Walzentemperatur bei

22°C unter Zuhilfenahme einer zirkulierenden Kühlflüssigkeit gehalten. Die Autoren überprüften den Einfluss verschiedener Parameter des Kompaktierungsverfahrens und stellten dabei fest, dass der eingesetzte Kompaktierungsdruck einen vernachlässigbaren Einfluss auf das Freisetungsverhalten von Wirkstoff aus entsprechenden Tabletten hatte.

Ein ähnliches Ergebnis erzielten Paul J. Scheskey et al. in *Pharmaceutical Technology* 18, 132-150 (1994) bei der Untersuchung von verzögert freisetzenden Tabletten mit Niacinamid als Wirkstoff und Methylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose. Das zur Herstellung der Tabletten eingesetzte Granulat wurde durch Kompaktierung mittels Walzen bei unterschiedlichen Drücken hergestellt. Im Ergebnis konnte zwar ein besseres Fließverhalten erzielt werden, es war jedoch keine Abhängigkeit zwischen eingesetztem Walzendruck und Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffes erkennbar.

Weiter wurden von P. Scheskey et al. in *Pharmaceutical Technology* 24, 30-52 (2000) die Verfahrensparameter bei der trockenen Granulierung von Theophyllin-Formulierungen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung mit dem Ziel untersucht, diese von Laboratoriumsmaßstäben auf industrielle Maßstäbe zu übertragen. Es wurden dabei Kompaktierungskräfte pro linearer Längeneinheit der Walzenbreite von 2,8, 3,1 und 3,4 t/inch eingesetzt, was in SI-Einheiten 10,8 kN/cm, 12,0 kN/cm bzw. 13,2 kN/cm entspricht.

Insgesamt zeigen die vorstehenden Veröffentlichungen, dass die beim Kompaktiervorgang durch die Walzen ausgeübte Kraft einen vernachlässigbaren oder überhaupt keinen Einfluss auf das Freisetzungsprofil von verzögert freisetzenden Arzneiformen hat. In allen Fällen wurde die Kompaktierung zur Beeinflussung von physikalischen Feststoffparametern, nicht aber zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung verwendet.

Allenfalls ist im Falle der Walzenkompaktierung einer Mischung von niedrigsubstituierter Hydroxypropylmethylcellulose und Ace-

taminophen festgestellt worden, dass bei Erhöhung des Kompaktierdruckes sich die Geschwindigkeit der Freisetzung von Acetaminophen sogar erhöhte (vgl. Y. Kawashima et al. in Chem. Pharm. Bull. 41, 1827-1831 (1993)).

Es besteht somit Bedarf an einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und einem Verfahren zu deren Herstellung, bei dem eine Granulierung ohne Zuhilfenahme von organischen Lösungsmitteln oder Wasser erfolgt und welches die Herstellung von Zusammensetzungen insbesondere in Form von multiple unit dosage forms mit ausgezeichnetem Retardeffekt trotz nur geringer Mengen an retardierendem Polymer gestattet.

Diese Aufgabe wird durch das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 und die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß den Ansprüchen 16 bis 19 gelöst.

Überraschenderweise hat es sich gezeigt, dass durch Auswahl einer bestimmten Kompaktierkraft und Einstellung einer bestimmten Temperatur bei den zum Kompaktieren verwendeten Walzen pharmazeutische Zusammensetzungen gerade in Form von multiple unit dosage forms erhalten werden können, die eine verzögerte Wirkstofffreisetzung haben.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zeichnet sich dadurch aus, dass

- (a) eine Mischung bereitgestellt wird, die Wirkstoff und verzögerte Wirkstofffreisetzung bewirkendes Polymer enthält,
- (b) die Mischung verdichtet wird, indem sie zwischen zwei Walzen hindurchgeführt wird, die eine Temperatur von mehr als 40°C aufweisen und die eine Kraft im Bereich von mehr als 15 und bis zu 40 kN/cm Walzenbreite auf die Mischung ausüben,
- (c) die verdichtete Mischung auf die gewünschte Teilchengröße zerkleinert wird und
- (d) ggf. die verdichtete und zerkleinerte Mischung weiterverarbeitet wird.

In Stufe (a) wird eine Mischung von Wirkstoff und Polymer bereitgestellt, wobei das Polymer eine verzögerte Wirkstofffreisetzung bewirkt. Als Wirkstoffe kommen eine ganze Reihe von Substanzen in Frage und insbesondere ist der Wirkstoff aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt:

Alpha- oder Beta-Adrenergika,  
Alpha- oder Beta-Adrenolytika.  
Analgetika,  
Antirheumatika,  
Antiarthritika,  
Anticholinergika,  
Antikonvulsiva,  
Antidepressiva,  
Antiparkinsonmittel,  
Antipsychotika,  
Anxiolytika,  
Dopaminrezeptoragonisten,  
Migränemittel,  
Neuroleptika,  
Neuroprotektiva,



Nootropika,  
nicht-steroidale Antirheumatika,  
Sedativa und  
Hypnotika.

Bevorzugte Vertreter für die obigen Wirkstoffgruppen sind:

Für Antikonvulsiva insbesondere

10-Hydroxycarbamazepin  
3-Methyl-5-phenylhydantoin  
4-Amino-3-hydroxybuttersäure  
5-Methyl-5-(3-phenanthryl)hydantoin  
Acetazolamid  
Acetylpheneturid  
Albution  
Aloxidon  
Aminoglutethimid  
Aminopentamid  
Atrolactamid  
Beclemid  
Benzodiazepin  
Brom sowie Bromide  
Buramat  
Carbamazepin  
Clobazam  
Clomethiazol  
Clonazepam  
Decimemid  
Dilantin  
Dimethadion  
Diphenylan  
Diphenylhydantoin  
Doxenitoin  
Eterobarb  
Ethadion  
Ethoin

Ethoxsuximid  
Famotidin  
Felbamat  
Fluoreson  
Fosphenytoin  
Gabapentin,  
Hakoseride  
L-5-Hydroxytryptophan und davon abgeleitete Salze und Komplex-  
verbindungen und Mischungen von diesen,  
Lamotrigin  
Magnesiumsulfst  
Mephenytoin  
Mephobarbital  
Metharbital  
Methetoin  
Methsuximid  
Narcobarbital  
Natrium Divalproex  
Nimetazepam  
Nitrezepam  
Oxcarbazepin  
Paramethadion  
Phenacemid  
Phenetharbital  
Pheneturid  
Phenobarbital  
Phensuximid  
Phenylmethylbarbitursaure  
Phenytoin Natrium  
Phethenylat Natrium  
Pjenytoin  
Pregabalin  
Primidon  
Progabid  
Reboxetin  
Remacemid  
Rufinamid

Suclofenid  
Sultiam  
Tetrantoin  
Talampanel  
Tiagabin  
Topiramate  
Trimethadion  
Valproat Natrium  
Valproinsäure  
Valpromid  
Vigabatrin  
Zonisamid

Für Antiparkinsonmittel insbesondere:

Amantadin  
Benserazid  
Bietanautin  
Biperiden  
Budipin  
Cabergolin  
Carbidopa  
Deprenyl  
Dexetimid  
Diethazin  
Droxidopa  
Entacapon  
Ethopropazin  
Ethylbenzhydramin  
Lazabemid  
Levodopa  
Memantin  
Mofegilin  
Piroheptin  
Pramipexol  
Pridinol  
Prodipin

Ropinirol  
Selegilin  
Talipexol  
Tergurid  
Tiaprid  
Tigloidin  
Tolcapon  
Trihexyphenidyl Hydrochlorid

Für Antipsychotika, Neuroleptika und Antidepressiva insbesondere:

Acetophenazin  
Alizaprid  
Amantadin  
Amisulprid  
Aripiprazol  
Befloxaton  
Benperidol  
Benserazid  
Benzquinamid  
Bietanautin  
Biperiden  
Bromocriptin  
Bromperidol  
Budipin  
Buramat  
Butaperazin  
Butyrophenon  
Cabergolin  
Carbidopa  
Carbipromin  
Carphenazin  
Carpipramin  
Chlorproethazin  
Chlorpromazin  
Chlorprothixen

- 11 -

Clocapramin  
Clomacran  
Clopenthixol  
Clospirazin  
Clothiapin  
Clozapin  
Cyamemazin  
Dexetimid  
Diethazin  
Dixyrazin  
Droperidol  
Entacapon  
Ethopropazin  
Ethylbenzhydramin  
Fluanison  
Flupentixol  
Fluphenazin  
Fluspirilen  
Haloperidol  
Iloperidone  
Imiclopazin  
Lazabemid  
Levodopa  
Lisurid  
Melperon  
Memantin  
Mepazin  
Mesoridazin  
Methoxypromazin  
Metofenazat  
Mofegilin  
Molindon  
Moperon  
Mosapramin  
Nemonaprid  
Olanzapin  
Opipramol

- 12 -

Oxaflumazin  
Penfluridol  
Perazin  
Pergolid  
Pericyazin  
Perimethazin  
Perphenazin  
Phenothiazin  
Pimozid  
Pipamperon  
Piperacetazin  
Piroheptin  
Pramipexol  
Pridinol  
Prochlorperazin  
Prodipin  
Promazin  
Prothipendyl  
Quetiapin  
Remoxiprid  
Retigabin  
Risperidon  
Ropinirol  
Rotigentin  
Selegilin  
Sertindol  
Spiperon  
Sulforidazin  
Sulprid  
Sultoprid  
Talipexol  
Tergurid  
Tetrabenazin  
Thiopropazat  
Thiopropazin  
Thioridazin  
Thiothixen

Thioxanthen  
Timiperon  
Tolcapon  
Trifluoperazin  
Trifluperidol  
Triflupromazin  
Trihexyphenidyl Hydrochlorid  
Ziprasidon  
Zotepin

Für Dopaminrezeptoragonisten insbesondere:

Bromocriptin  
Fenoldopam  
Lisurid  
Naxagolid  
Pergolid

Für Neuroprotektiva insbesondere:

Dizocilpin  
ß-Alaninderivate  
Xaliproden

Auch Kombinationen von Wirkstoffen können verwendet werden. Es ist besonders bevorzugt, dass es sich bei dem Wirkstoff um eine Antikonvulsivum, ein Antidepressivum, ein Antiparkinsonmittel, ein Antipsychotikum, ein Anxiolytikum oder einen Dopaminrezeptoragonisten handelt.

Ganz besonders bevorzugt ist als Wirkstoff Oxcarbazepin, Valproinsäure oder deren Salze, Sultiam, Carbamazepin, Lamotrigin oder Leviterazetam.

Als Polymer kommen üblicherweise zur verzögerten Wirkstofffreisetzung bei pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendete Polymere in Frage. In erster Linie sind hierbei Polymere oder Copo-

lymere von Acrylsäure oder Acrylsäurederivaten, oder von Methacrylsäure und Methacrylsäurederivaten, Cellulose-Polymere, Wachse oder Fette zu nennen. Weitere geeignete Substanzen sind Polyvinylpyrrolidon (PVP), PVP-Derivate, Polyethylenglykol (PEG), PEG-Derivate, Stärke, Stärkederivate, Polyvinylchlorid, Polyethylen, Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Cellulosen, wie Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), HPMC-Derivate, Hydroxypropylcellulose, Celluloseacetat, Etylen-Vinylacetat-Copolymer, oder Polyvinylacetat-Crotonsäure-Copolymer.

Besonders bevorzugt wird als Polymer ein Acrylsäure- oder Methacrylsäure-Polymer, ein Acrylsäure- oder Methacrylsäure-Copolymer oder ein Salz von diesen verwendet. Auch Mischungen verschiedener Substanzen können als Polymer verwendet werden.

Weiter können dem Wirkstoff und dem Polymer auch noch Hilfsstoffe aus den Gruppen Farbstoffe, Fließregulierungsmittel, Schmiermittel, Trockenbindemittel, Zerfallshilfsmittel und Stabilisatoren zugesetzt werden.

Zur Herstellung der Mischung werden übliche Mischer oder Mühlen verwendet.

Es ist bevorzugt, dass die Mischung 5 bis 90 und insbesondere 70 bis 85 Gew.-% Wirkstoff enthält. Die Menge an Polymer in der Mischung beträgt vorzugsweise 2 bis 50 und insbesondere 5 bis 30 Gew.-% Polymer.

In Stufe (b) erfolgt dann die Verdichtung der Mischung. Dabei wird insbesondere so vorgegangen, dass die Mischung durch geeignete Fördermittel, wie z.B. eine Förderschnecke, zu den sich gegenläufig drehenden zwei Walzen transportiert und zwischen diesen zwei Walzen hindurchgeführt wird. Die Walzen weisen eine Temperatur von mehr als 40°C auf und zu diesem Zwecke sind sie üblicherweise mit einer Thermostatisiereinrichtung versehen. Es ist bevorzugt, dass die Temperatur der Walzen 100°C nicht über-



steigt. Besonders bevorzugt ist die Temperatur der Walzen im Bereich von 70 bis 90°C.

Weiter ist es wichtig, dass die Walzen eine Kraft auf die Mischung ausüben, die im Bereich von 15 und bis zu 40 kN/cm Walzenbreite beträgt. Die Einstellung dieser Kraft erfolgt in der Regel durch Messung der Verformung am Maschinenrahmen über Dehnungsmeßstreifen oder durch Messung von Drücken im Hydraulikbereich sowie Kalibrierung der Meßeinrichtung über Kraftmeßzellen, welche zwischen die Walzen montiert werden. Die Kraft wird dann über SPS gesteuert. In diesem Zusammenhang bedeutet Walzenbreite die Länge der direkten Verbindungslinie zwischen den Walzenrändern. Mit dieser erfindungsgemäß benutzten Definition entfallen Probleme zur Bestimmung der Walzenbreite, wie sie z.B. bei Walzen mit unregelmäßigen Oberflächen auftreten könnten.

Es hat sich herausgestellt, dass besonders bevorzugt die Walzen eine Kraft im Bereich von 18 bis 23 kN/cm Walzenbreite auf die Mischung ausüben.

Übliche Walzenkompaktoren, die eine Einstellung der auf die zu kompaktierende Mischung ausgeübten Kraft im erfindungsgemäßen Bereich und eine Erwärmung der Walzen auf die erforderliche Temperaturen ermöglichen, sind für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet. Geeignet sind beispielsweise 3-W-Polygran-Maschinen von Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Schweiz.

Infolge der Verdichtung der Mischung durch die zwei Walzen nimmt die Mischung üblicherweise die Form eines Stranges an, der auch als Schülpe bezeichnet wird.

In Stufe (c) wird die verdichtete Mischung auf die gewünschte Teilchengröße zerkleinert, wobei Teilchengrößen von 50 bis 1000 µm in jeder Raumrichtung bevorzugt sind. Die Zerkleinerung auf die gewünschte Teilchengröße erfolgt mit üblichen Mitteln, wie Sieben, Mahlen oder Brechen.

Die nach dieser Stufe vorliegende verdichtete und zerkleinerte Mischung stellt bereits eines multiple unit dosage form, d.h. ein Granulat dar, welches aus funktionellen Wirkstoffkompartimenten besteht.

In Stufe (d) kann die verdichtete und zerkleinerte Mischung dann ggf. noch weiter verarbeitet werden. Üblicherweise wird die Mischung hierzu zunächst klassiert, was z.B. mit Hilfe eines Rüttelsiebes erfolgen kann.

Das klassierte Kompaktat kann dann z.B. in Kapseln oder Minipacks, d.h. kleinen Beutelchen (Sachets) abgepackt werden.

Es ist ebenfalls möglich, dass das klassierte Kompaktat direkt zu Tabletten zusammen mit üblichen Hilfsstoffen verpresst wird.

Weiter ist es ebenfalls möglich, dass das klassierte Kompaktat einer feuchten Granulierung unterworfen wird und das erhaltene Granulat dann zu Tabletten verpresst wird.

Die erhaltenen Tabletten weisen die vorteilhafte Eigenschaften auf, dass sie bei Kontakt mit wässrigen Medien zu Teilchen mit einer Größe von  $< 2$  mm in jeder Raumrichtung zerfallen und somit stellen sie ebenso wie das klassierte Kompaktat eine multiple unit dosage form dar.

Bevorzugt sind erfindungsgemäß solche multiple unit dosage forms, die (a) mehr als 25 Gew.-% an wirkstoffhaltigen Teilchen mit einer Größe von  $< 2$  mm in jeder Raumrichtung enthalten oder (b) die in Gegenwart von wässrigen Medien zu mehr als 25 Gew.-% zu wirkstoffhaltigen Teilchen mit einer Größe von  $< 2$  mm in jeder Raumrichtung zerfallen.

Der Vorteil derartig kleiner Teilchen ist, dass sie im Gegensatz zu monolitischen Darreichungsformen, wie konventionellen Tabletten, den Pylorus ungehindert passieren können.

Bei der Herstellung von erfindungsgemäßen Tabletten können dem Kompaktat auch übliche Zusatzstoffe zugesetzt werden, wie Schmiermittel, Fließregulierungsmittel, Zerfallshilfsmittel, Farbstoffe, Weichmacher, Trennmittel oder Bindemittel. Besonders bevorzugt sind hier mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Aerosil R 972, Natriumcarboxymethylstärke und Triethylcitrat.

Bei der Granulation der verdichteten und zerkleinerten Mischung kann auch wässrige Granulaten erfolgen, da der Wirkstoff durch die Vorbehandlung mit dem Polymer geschützt ist. Die fertige pharmazeutische Zusammensetzung kann schließlich auch noch mit einem schnell zerfallenden Film versehen werden.

Eine Untersuchung der verdichteten und zerkleinerten Mischung zeigt Partikel, in denen das Polymer eine kohärente Matrix ausbildet, die zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes führt. REM-Aufnahmen zeigen demgemäß Partikel mit homogener Struktur, und sind keine Partikel des Ausgangsmaterials mehr erkennbar. Es wird angenommen, dass durch die in Stufe (b) erfolgte hohe Verdichtung der Mischung und die kurzzeitig über die Walzen eingebrachte erhöhte Temperatur es zu einem Fließen des Polymers um die Wirkstoffpartikel herum kommt, ohne dass das Polymer einen flüssigen Aggregatzustand einnimmt.

Es ist jedenfalls feststellbar, dass auch ohne den Einsatz von organischen Lösungsmitteln und Wasser bei dem erfindungsgemäßen Verfahren pharmazeutische Zusammensetzungen erhalten werden, aus denen der Wirkstoff verzögert freigesetzt wird, obwohl nach dem Stand der Technik die eingesetzte Kompaktierung lediglich zur Fließverbesserung oder Dichteerhöhung des Kompakats dient.

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäß erhaltenen Zusammensetzungen über einen Zeitraum von bis zu 8 Stunden den Wirkstoff freisetzen. Eine unter gleichen Bedingungen untersuchte konventionell erhaltene Zusammensetzung mit schneller Freisetzung gab den Wirkstoff hingegen bereits innerhalb einer Stunde ab.

Die Erfindung betrifft daher schließlich auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlich ist.

Bevorzugt liegt die erfindungsgemäße Zusammensetzung in Form von Kapseln, Beuteln, Tabletten oder Minitabletten vor.

Besonders bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die (i) mehr als 25 Gew.-% wirkstoffhaltige Teilchen mit einer Größe von < 2mm in jeder Raumrichtung enthält oder (ii) die bei Kontakt mit wäßrigen Medien zu mehr als 25 Gew.-% zu wirkstoffhaltigen Teilchen mit einer Größe von < 2mm in jeder Raumrichtung zerfällt.

Weiter kann auch eine Mischung von verschiedenen Kompaktaten des gleichen Wirkstoffes eingesetzt werden, um auf diese Weise zu einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zu gelangen, die ein bestimmtes Freisetzungsprofil für den Wirkstoff hat.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele

Beispiel 1 (Retardkompaktat)

Rezeptur:

|   |       |
|---|-------|
| Oxcarbazepin                                  | 30 kg |
| Ammoniummethacrylat-Copolymer (Eudargit RSPO) | 9 kg  |

Das Oxcarbazepin wird mit dem Ammoniummethacrylat-Copolymer in einem Schnellmischer (Diosna P 100) 5 Min. lang gemischt. Die Mischung wurde dann mittels eines Kompaktors, nämlich 3-W-Polygran, Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Schweiz, (Walzenbreite 10 cm und Walzengeschwindigkeit 7 Umdrehungen pro Minute) mit einer Kraft von mehr als 15 und bis zu 40 kN/cm Walzenbreite verdichtet, nachdem die Walzen thermostatgesteuert auf 80°C erhitzt wurden. Die entstandene Schülpe wurde mittels Zwangssiebung (1 mm Siebeinsatz) zerkleinert, und das erhaltene Kompaktat wurde über ein Rüttelsieb (Engelmann Siebrinne mit 0,25 mm Siebeinsatz) klassiert. Das klassierte Kompaktat wurde dann auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine kapseln der Größen 3, 2, 1 und 0 abgefüllt. Es entstanden dadurch Dosierungseinheiten von 150 bis 300 mg Wirkstoff pro Einzeldosis.

Weiter wurde das klassierte Kompaktat auch auf einer Beutelmaschine in kleine Beutelchen, auch als Minipacks oder Sachets bezeichnet, abgepackt. Es entstanden dadurch Dosierungseinheiten von 50 bis 2400 mg pro Einzeldosis.

Beispiel 2 (Retardgranulat)

Rezeptur:

|   |        |
|---|--------|
| Oxcarbazepin  | 30 kg  |
| Ammoniummethacrylat-Copolymer (Eudragit RSPO)<br>(1. Teil)                        | 9 kg   |
| 30 %-ige Ammoniummethacrylat-Copolymer-Dispersion<br>in Wasser (Eudragit RS 30 D) | 2,5 kg |

- 20 -

|  |        |
|--|--------|
| Ammoniummethacrylat-Copolymer (Eudargit RSPO)<br>(2. Teil) | 2,5 kg |
| Talkum   | 0,9 kg |
| Triethylcitrat   | 0,2 kg |

Das Oxcarbazepin wurde zunächst mit den ersten Teil des Ammoniummethacrylat-Copolymers in einem Schnellmischer 5 Min. lang gemischt. Die Mischung wurde dann auf einen Kompaktor bei 20 kN/cm Walzenbreite kompaktiert, nachdem die Walzen auf 80°C erhitzt wurden. Die entstandene Schülpe wurde mittels Zwangssiebung zerkleinert und das entstandene Kompaktat wurde über ein Rüttelsieb klassiert. Danach wurde das klassierte Kompaktat in einem Wirbelschichtgranulator (Glatt WSG 60) mit dem zweiten Teil des Ammoniummethacrylat-Copolymers gemischt und mit Hilfe der wässrigen Ammoniummethacrylat-Copolymer-Dispersion unter Zusatz von Triethylcitrat und Talkum granuliert.

Das erhaltene Granulat wurde auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine kapseln der Größen 3, 2, 1 und 0 abgefüllt. Es entstanden dadurch Dosierungseinheiten von 150 bis 300 mg Wirkstoff pro Einzeldosis.

Das klassierte Kompaktat wurde weiter auf einer Beutelmaschine in Beutelchen abgepackt und es entstanden dadurch Dosierungen von 500 bis 2400 mg pro Einzeldosis.

### Beispiel 3 (Retardtablette aus Kompaktat)

#### Rezeptur:

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| Oxcarbazepin                  | 30 kg   |
| Ammoniummethacrylat-Copolymer | 9 kg    |
| Natrium Carboxymethylstärke   | 0,2 kg  |
| Magnesiumstearat              | 0,5 kg  |
| Mikrokristalline Cellulose    | 10,3 kg |

Das Oxcarbazepin wurde mit dem Ammoniummethacrylat-Copolymer in einem Schnellmischer 5 Min. lang gemischt. Die erhaltene

Mischung wurde dann auf einem Walzen-Kompaktor bei 20 kN/cm kompaktiert, nachdem die Walzen auf 80°C erhitzt wurden. Die entstandene Schülpe wurde mittels Zwangssiebung zerkleinert und das erhaltene Kompaktat wurde über ein Rüttelsieb klassiert. Das Kompaktat wurde dann mit der Natrium Carboxymethylstärke, dem Magnesiumstearat und der mikrokristallinen Cellulose gemischt und zu Tabletten verpresst, wobei Dosierungseinheiten zwischen 150 und 600 mg entstanden.

Beispiel 4 (Retardtablette aus Granulat)

Rezeptur:

|   |        |
|---|--------|
| Oxcarbazepin                                      | 30 kg  |
| Ammoniummethacrylat-Copolymer (1. Teil)           | 9 kg   |
| 30 %-ige Ammoniummethacrylat-Copolymer-Dispersion | 2,5 kg |
| Ammoniummethacrylat-Copolymer (2. Teil)           | 2,5 kg |
| Talkum  | 0,9 kg |
| Triethylcitrat                                    | 0,2 kg |
| Natrium Carboxymethylstärke                       | 0,2 kg |
| Magnesiumstearat                                  | 0,5 kg |
| Mikrokristalline Cellulose                        | 5,8 kg |

Das Oxcarbacepin wurde mit dem ersten Teil Ammoniummethacrylat-Copolymer in einem Schnellmischer 5 Min. lang gemischt. Die Mischung wurde dann auf einem Walzen-Kompaktor bei 20 kN/cm Walzenbreite kompaktiert, nachdem die Walzen auf 80°C erhitzt wurden. Die entstandene Schülpe wurde mittels Zwangssiebung zerkleinert und das erhaltene Kompaktat wurde über ein Rüttelsieb klassiert. Dass klassierte Kompaktat wurde dann in einem Wirbelschichtgranulator mit dem zweiten Teil des Ammoniummethacrylat-Copolymers gemischt und mit der wässrigen Polymer-Dispersion unter Zusatz von Triethylcitrat und Talkum granuliert.

- 22 -

Das Granulat wurde dann mit Natrium Carboxymethylstärke, Magnesiumstearat und mikrokristalliner Cellulose gemischt und zu Tabletten verpresst, wobei Dosierungseinheiten zwischen 150 und 600 mg entstanden.



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, bei dem
  - (a) eine Mischung bereitgestellt wird, die Wirkstoff und verzögerte Wirkstofffreisetzung bewirkendes Polymer enthält,
  - (b) die Mischung verdichtet wird, indem sie zwischen zwei Walzen hindurchgeführt wird, die eine Temperatur von mehr als 40°C aufweisen und die eine Kraft im Bereich von mehr als 15 und bis zu 40 kN/cm Walzenbreite auf die Mischung ausüben,
  - (c) die verdichtete Mischung auf die gewünschte Teilchengröße zerkleinert wird und
  - (d) ggf. die verdichtete und zerkleinerte Mischung weiter verarbeitet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Walzen eine Temperatur von bis zu 100°C aufweisen.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem die Walzen eine Temperatur im Bereich von 70 bis 90 °C aufweisen.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem die Walzen eine Kraft im Bereich von 18 bis 23 kN/cm Walzenbreite auf die Mischung ausüben.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem die Mischung 5 bis 90 Gew.-% Wirkstoff enthält.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem die Mischung 2 bis 50 Gew.-% Polymer enthält.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem der Wirkstoff aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist

Alpha- oder Beta-Adrenergika,  
Alpha- oder Beta-Adrenolytika.  
Analgetika,  
Antirheumatika,  
Antiarthritika,  
Anticholinergika,  
Antikonvulsiva,  
Antidepressiva,  
Antiparkinsonmittel,  
Antipsychotika,  
Anxiolytika,  
Dopaminrezeptoragonisten,  
Migränemittel,  
Neuroleptika,  
Neuroprotektiva,  
Nootropika,  
nicht-steroidale Antirheumatika,  
Sedativa und  
Hypnotika.

8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem der Wirkstoff ein Antikonvulsivum, ein Antidepressivum, ein Antiparkinsonmittel, ein Antipsychotikum, ein Anxiolytikum oder einen Dopaminrezeptoragonisten ist.
9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem der Wirkstoff Oxcarbazepin, Valproinsäure oder ein Salz davon, Sultiam, Carbamazepin, Lamotrigin oder Leviterazetam ist.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei dem das Polymer ein Acrylsäure-Polymer oder Acrylsäure-Copolymer oder ein Salz von diesen ist .
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, bei dem die

Mischung in Stufe (a) zusätzlich mindestens eine Substanz aus der Gruppe Farbstoff, Fließregulierungsmittel, Schmiermittel, Trockenbindemittel, Zerfallshilfsmittel und Stabilisator enthält.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, bei dem die Mischung in Stufe (c) auf eine Teilchengröße von 50 bis 1000  $\mu\text{m}$  zerkleinert wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, bei dem in Stufe (d) die Mischung klassiert wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, bei dem in Stufe (d) die Mischung in Kapseln oder Beutel abgepackt wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, bei dem in Stufe (d) die Mischung, gegebenenfalls nach vorheriger Granulierung, zu Tabletten verarbeitet wird.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15 erhältlich ist.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16, die in Form von Kapseln, Beuteln, Tabletten oder Minitabletten vorliegt.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16 oder 17, die (i) mehr als 25 Gew.-% wirkstoffhaltige Teilchen mit einer Größe von  $< 2\text{mm}$  in jeder Raumrichtung enthält oder (ii) die bei Kontakt mit wäßrigen Medien zu mehr als 25 Gew.-% zu wirkstoffhaltigen Teilchen mit einer Größe von  $< 2\text{mm}$  in jeder Raumrichtung zerfällt.

Zusammenfassung

Es wird eine pharmazeutische Zusammensetzung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung beschrieben, die durch ein spezielles Kompaktierungsverfahren erhältlich ist, bei dem organische Lösungsmittel und Wasser nicht erforderlich sind, und die bevorzugt in Form von einzelnen Wirkstoffkompartimenten vorliegt oder bei Kontakt mit wäßrigen Medien zu solchen Kompartimenten zerfällt.